

PAPEL DE LOS AGONISTAS ALFA DOS ADRENÉRGICOS EN LA ANALGESIA

* Nelly del Valle Lugo de Vallín; ** Carmine Pascuzzo-Lima; *** Rafael Eloy Agüero Peña.

PALABRAS CLAVE: Agonistas alfa dos. Analgesia.

RESUMEN

Desde el primer reporte relacionado con la clonidina, un agonista alfa-dos adrenérgico, las indicaciones para esta clase de drogas no ha hecho sino aumentar continuamente. Los agonistas alfa-2 adrenérgicos tienen diversas acciones beneficiosas durante el período perioperatorio, dado que disminuyen el tono simpático, reducen los requerimientos de anestésicos y opioides y causan sedación. Una cualidad relativamente novedosa de este tipo de drogas es su potencial uso como analgésicos, sobre la base tanto de acciones periféricas como centrales. Puesto que ese papel actualmente está en ascenso, esta corta revisión se dirigió a aportar información básica para mejorar la comprensión del perfil farmacológico de los agonistas alfa dos adrenérgicos, así como sus usos actuales y potenciales en el manejo del dolor.

ROLE OF ALPHA 2-ADRENOCEPTOR AGONISTS IN ANALGESIA

KEY WORDS: Alpha-2 agonists. Analgesia.

SUMMARY

Since the first report of clonidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, the indications for this class of drugs have continued to expand. Alpha 2-adrenoceptor agonists have several beneficial actions during the perioperative period, since they decrease sympathetic tone, reduce anesthetic and opioid requirements and cause sedation. A relatively novel feature of these drugs is their potential use as analgesics, on the basis of both peripheral and central actions. Since this role is currently expanding, this brief review aims to give background information to improve understanding of the pharmacological profile of alpha2-agonists, as well as their current and potential applications in the management of pain.

* Médico Internista. Profesor Asociado. Sección de Farmacología. Decanato de Ciencias de la Salud-UCLA.

** Médico Cirujano. Profesor Asociado. Sección de Farmacología. Decanato de Ciencias de la Salud-UCLA.

*** Médico Anestesiólogo. Profesor Asociado. Departamento de Anestesiología. Decanato de Ciencias de la Salud-UCLA.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensitiva y emocional desagradable, relacionada con daño físico real o potencial, presentando un componente objetivo dado por la patología como tal, y uno subjetivo dependiente de factores personales y ambientales (1). Este síntoma es de los mayores problemas a ser afrontado por el médico en general y por el anestesiólogo en particular, cuya misión consiste en “evitar el dolor a los pacientes durante la intervención y crear condiciones óptimas para los cirujanos en la forma menos peligrosa posible” (1, 2).

Existen 4 grupos clásicos de sustancias dirigidas al alivio del dolor: los narcóticos, los antiinflamatorios no esteroideos, los anestésicos locales y los anestésicos generales. Sin embargo, estos agentes no son capaces de aliviar el dolor en todas las circunstancias, por lo que la búsqueda de nuevas alternativas constituye uno de los retos más apasionantes de la actualidad.

Entre estas alternativas, actualmente se le da gran relieve a la posible participación de los receptores adrenérgicos alfa dos en la transmisión del dolor, por lo que los fármacos que modulen la actividad de los mismos pueden ser potencialmente útiles como analgésicos.

VÍAS DEL DOLOR

El dolor se origina a nivel de los tejidos en estructuras periféricas relativamente especializadas denominadas nociceptores. Cuando estas estructuras son estimuladas, las mismas transmiten su respuesta a la médula espinal (ganglio dorsal) a través de dos tipos de fibra nerviosa: fibras A delta (pequeñas, mielinizadas) y fibras C (grandes, no mielinizadas) (3). Después de la sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal (láminas I, II y V), las señales viajan a través del tracto espinotalámico hacia el tálamo y a corteza. El estímulo doloroso finalmente se manifiesta, de manera somatotópica, en la corteza sensorial y el sistema límbico.

ACCIÓN DE LOS AGONISTAS ALFA DOS

Pese a que el mecanismo y sitio de acción sedante de los agonistas alfa dos está aparentemente bien definido (relacionado con hiperpolarización neuronales en el locus coeruleus), el mecanismo

analgésico parece ser de mayor complejidad (4), postulándose, de manera general, tres sitios básicos de acción:

- Encefálico: tanto el sistema opioide como el adrenérgico alfa dos tienen mecanismos efectores en el locus coeruleus, con posible comunidad de transducción de la señal, constituyéndose así en un potencial sitio supraespinal de acción (5).
- Médula Espinal: la acción analgésica de estos agentes se relacionaría con la activación de vías noradrenérgicas descendentes y/o a la reducción del flujo simpático en sitios presinápticos ganglionares; así, la acción espinal sería dual: inhibición de aferencias presinápticas desde las fibras de tipo C y efecto postsináptico en la transmisión del ganglio dorsal. A este nivel parece existir también interacción con el sistema opioide (3). Hay evidencias de que la analgesia espinal estaría mediada principalmente por el subtipo α_2 del receptor alfa dos (6).
- Tejidos Periféricos: Se ha reportado que la inyección intradérmica de clonidina inhibe el dolor periférico, lo que sugiere que los agonistas alfa dos actuarían en las terminales simpáticas reduciendo la liberación de noradrenalina y aliviar el dolor (7).

Debe destacarse que aunque los agonistas alfa dos inducen sedación significativa por vías de administración no espinal (IM, IV, VO), el efecto analgésico logrado con las mismas resulta bastante modesto en el mejor de los casos, por lo que la presunta participación de los sitios medulares de acción sería fundamental en la acción analgésica (8).

AGENTES DISPONIBLES

El agente prototipo de este grupo es la clonidina, respecto a la cual se ha comprobado repetidamente su actividad analgésica (9).

La dexmedetomidina es un agente relativamente novedoso, que presenta ventajas sobre la clonidina, sobre la base de su mayor selectividad por el receptor alfa dos, en particular por el subtipo 2α (10). Se ha demostrado que mientras que la clonidina tiene una relación de acción alfa uno / alfa dos igual a 220, la dexmedetomidina presenta un cociente de 1620, lo que la hace ocho veces más específica (10).

Otros agentes agonistas alfa dos selectivos disponibles en la actualidad son la medetomidina, la radolmidina, la xilazina y el MPV-2426 (10).

UTILIDAD CLÍNICA

Los agonistas alfa dos utilizados en dosis relativamente bajas son buenos coadyuvantes de la analgesia / anestesia espinal, ya que prolongan la duración de acción de los opioides y los anestésicos locales, aumentando su potencia. Muchas evidencias relacionadas con este aspecto son derivadas de experiencias relacionadas con manejo del dolor postoperatorio (10, 12-15) y diversos usos obstétricos.

El reducido efecto de estos agentes cuando son administrados por vías extraespinales restringe notablemente los posibles usos que puedan tener desde el punto de vista ambulatorio, limitándose a aquellas circunstancias en las cuales otros analgésicos resulten de muy poca utilidad. De esta manera, sólo dos indicaciones parecen probablemente destinadas a ser aprobadas a corto o mediano plazo: en el tratamiento del dolor neuropático y en la terapia del dolor “intratable” en pacientes con procesos neoplásicos (10, 16, 17).

Pese a lo relativamente limitado de su uso ambulatorio, los agonistas alfa dos constituyen un grupo farmacológico que encierra grandes promesas para el futuro de la terapia del dolor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reilly PA, Littlejohn GO. A glossary of pain terms for medicolegal work. *Med J Aust* 1991; 155 (4): 264 – 6.
2. Miller R. Anestesia. 3° ed. Editorial Doyma. 1993. Barcelona. España.
3. Basbaum A, Jessell T. The Perception of Pain. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. *Principles of Neural Science*. p. 472 – 91. McGraw - Hill. 2000. New York. USA.
4. Buerkle H & Yaksh T. Pharmacological evidence for different alpha 2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Brit J Anaesth* 1998; 81: 208 – 15.
5. Stenberg D. Physiological role of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 1989; 85: 21 – 8.
6. Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF, Limbird LE, Wilcox GL. The alpha-2a Adrenergic Receptor Subtype Mediates Spinal Analgesia Evoked by alpha-2 Agonists and Is Necessary for Spinal Adrenergic-Opioid Synergy. *J Neuroscience* 1997; 17(18): 7157 – 65.
7. Davis KD, Treede RD, Raja SN, et al. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991; 47: 309 – 17.
8. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of a2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345 – 9.
9. Quan DB, Wandres DL, Schroeder DJ. Clonidine in pain management. *Ann Pharmacother* 1993; 27(3): 313 – 5.
10. Gertler R, Brown C, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: A novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings* 2001; 14: 13 – 21.
11. Maze M, Fujinaga M. Alpha2 adrenoceptors in pain modulation: which subtype should be targeted to produce analgesia? *Anesthesiology* 2000; 92(4): 934 – 6.
12. Gordh T Jr. Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32(8): 702 – 9.
13. Lund C, Qvitzau S, Greulich A, Hjortso NC, Kehlet H. Comparison of the effects of extradural clonidine with those of morphine on postoperative pain, stress responses, cardiopulmonary function and motor and sensory block. *Br J Anaesth* 1989; 63(5): 516 – 9.
14. Capogna G, Celleno D, Zangrillo A, Costantino P, Foresta S. Addition of clonidine to epidural morphine enhances postoperative analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth* 1995; 20(1): 57 – 61.

15. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K. Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990; 73(5): 848 – 52.
16. Puke MJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The differential effects of morphine and the alpha 2-adrenoceptor agonists clonidine and dexmedetomidine on the prevention and treatment of experimental neuropathic pain. *Anesth Analg* 1993; 77(1): 104 – 9.
17. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995; 61(3): 391 – 9.

Trabajo presentado en las V Jornadas de Egresados de Anestesiología